THE RECOVERY KERNEL

Нейроғылым анықтамалары сериясы.

ΔFosB

ЗАҢҒАРҒА АРАЛАСУҒА АЛДЫҒА ШЫҒЫҢЫЗ.

Бұл модульді орындамаңыз. Медициналық көмек алу – әлсіздік емес.

*** Дофамин.**
*** Серотонин.**
*** Опиоидтар.**
*** ГАМК.**
*** Глутамат.**

[Келесі бөлімге өтіңіз]

Механизм, генетика, тестілеу және түзелу уақыты – Екінші басылым.

⚠ ЗИЯНДЫ ӘРЕКЕТТЕРДІ АЗЫНТУ ЖӘНЕ БІЛІМ БЕРУ РЕСУРСЫ – БҰЛ МЕДИЦИНАЛЫҚ НЕМЕУСЕ ГЕНЕТИКАЛЫҚ ТЕСТТЕУ КЕҢЕСТІҢДІҢ ТЕҢ.

Кризис болса, 112 нөміріне қоңырау шалыңыз немесе findahelpline.com нөміріне хабарлама жіберіңіз.

Басталмас бұрын ескерту.

Бұл нұсқаулықтың екінші басылымы, ол дәлірек молекулалық механизмдер, ΔFosB тұрақтылығының нақты эксперименттік генетикалық негіздері (әдеттегі коммерциялық гендік сынақтарға кері), ДНҚ және эпигенетикалық тестілеудің қазіргі кезде нені көрсете алатыны және нені көрсете алмағаны туралы бөлімдер және қалпына қайту қауымдастығында жиі кездесетін екі сұрақ: неге көп есу қолданудың салдарынан бастапқы күйге қайту соншалықты қиын болады және мақсаты бар үзілістен кейін қайталану неліктен көбінесе бірден толық күшімен қайта орын алады.

Бірінші басылымдағы ережелер әлі де қолданыста: ΔFosB тікелей тірі адамның миында ешқашан өлшенген емес. Оның жиналуы мен жойылуы туралы барлық ақпарат - мысықтарда жүргізілген зерттеулерден, вирус арқылы генді өзгерту эксперименттерінен және адамның өлімнен кейінгі тінінен алынған бірнеше зерттеулерден алынған. Бұл бөлімдегі адамға қатысты уақыттар экстраполяция ретінде көрсетілген, және олардың экстраполяция екені анық белгіленген. Бұл басылымдың бұрынғы басылымнан гөрі көбірек сенімді болуының себебі - негізгі ғылымның нақтылығы артып, белгісіздік жойылған емес, тек ғылымның нақтылығы артты.

Куәліктер кілттері.

Бұл жерде "Recovery Kernel" жинағында қолданылған дәлелдердің дәрежелері де қолданылады:

- ҚАЛЫҢҒЫ ДӘЛІЛ – мықты, қайталанатын, келісімге келген дәлелдер (әдетте, ΔFosB үшін жануарлар моделіне негізделген келісім; адамдарға қатысты келісім болған жағдайларда көрсетілген).
- ТҮЙІНДІ – бірдей механизмге немесе бақылау деректеріне сілтеме жасайтын мәліметтер.
- ДАМУДА - мүмкін, бастапқы сатыда, әлі де келісімге толық қол жеткізілмеген.
- ЖАЗУШЫ/ЖҮЙЕ ТӘЖИРИБЕСІ — бұл шеңбердің синтезінде қолданылатын модель; бұл факт емес, гипотеза ретінде қарастырылады.
- ҚАРАМА-ҚАРАЙТЫН/ҚАЙШЫ ПАРАДЫҒ – әдебиетте белсенді пікір-таластырулар бар.
- NOT ESTABLISHED — бұл әлі де дәлелденбеген, сондықтан оны қолдануға кеңес берілмейді.

1. ΔFosB негізгі механизм, толық түсінікте.

[ТҮЗІЛГЕН] (жаянаттардың моделі; бұл нақты жол Эрик Нестлердің тобымен байланыстылатын тәуелділік нейроғылымдық әдебиетте жақсы зерттелген).

ΔFosB – FOSB генінің қысқалған транскрипциялық варианты, ол транскрипция факторы ретінде жұмыс істейді – басқа гендерді қосып немесе сөндіретін ақуыз, ол негізінен nucleus accumbens, dorsal striatum және hippocampal dentate gyrus-та шоғырланған. Ол әр түрлі әсерлерден кейін қайта орналаспай, жинақталуының себебі екі тізбектелген биохимиялық оқиғаға байланысты:

- Сайылу есіктерді алып тастайды. Қайталанатын тітіркендірудің нәтижесінде, белгілі бір тізбек (допамин D1 рецепторының белсенделуі, Activin/ALK4 жолы және SMAD3–PCBP1 ақуын кешені арқылы жүретін) FOSB пре-мРНК-ның әдеттен тыс түрде сайылуына әкеледі. Нәтижесінде пайда болатын ΔFosB ақуынының C-терминалды бөлігі жоқ, ал толық FosB ақуыны осы бөлікті ubiquitin-proteasome жүйесі арқылы жылдам жойылу үшін қолданады. Осы бөлігі жоқ болғандықтан, ΔFosB ақуыны оның "ана" ақуынынан да ұзағырақ сақталады, бірақ бұл кезеңде ол әлі де толық жойылуға бейім.
- Фосфорилирлеу есікті жабады. Кейсин киназа 2 (CK2) – нейрондарда тұрақты түрде белсенді болатын фермент, ол ΔFosB белоктың белгілі бір бөлігіне – Serine 27-ге, яғни белоктың алдыңғы бөлігіне фосфат тобын қосады. Бұл белоктың құрылымын жеткілікті түрде өзгертеді, оны қалған, оны жоюға тырысатын барлық жолдардан қорғайды. Фосфорилирленген бұл түр – тұрақты, 35–37 kDa салмағы бар изоформа, ол қайта-қайта препарат қолданған кезде жинақталады және бір рет қолданғаннан кейін жойылуы керек еді, бірақ ол ұзақ уақытқа дейін сақталады.

Кестеде көрсетілгендей, изоформаның түрлері арасындағы айырмашылықтар практикалық тұрғыда маңызды.

Изоформа	Шамамен масса.	Бұл не үшін?	Бұзылу жолы.	Төзімділік.
Full-length FosB	~50 kDa	Екі C-терминалды деградациялық доменін сақтайды.	C-терминалды деградациялық белгілердің тікелей	Уақытша - сағаттар.

Изоформа	Шамамен масса.	Бұл не үшін?	Бұзылу жолы.	Төзімділік.
			убиквитин-протеасомдық тартуы.	
ФосВ белоктың фосфаттандырылмаған Δ түрі.	~33 kDa	Экзон-4/интрон-4 шекарасындағы альтернативті жарылу С-терминалды деградациялық белгілерді алып тастайды, бірақ Ser27 қорғалмаған қалды.	Протеасомалық ыдырау, ашық N-терминалды аймақ арқылы.	Ұзақтығы шамамен бір күнге дейін.
Фосфориллануы ("тұрақты") ΔFosB.	~35–37 kDa	Casein Kinase 2 (CK2) ферменті Ser27 аймағын фосфорлыландырып, ақуыздың құрылымын өзгертеді, бұл ақуыздың қалған ыдырау жолдарын тоқтатуға көмектеседі.	Протеасомалық жолмен жойылуға төзімді, фосфориленгенде.	Персистентті – қайта-қайта әсер етудің нәтижесінде жинақталады, және тышқандардағы зерттеулерде, әсер ету тоқтатылғаннан кейін де бірнеше аптадан екі айға дейін тіркелуі мүмкін.

Негізгі мәселе: ΔFosB жиналмайды, себебі оның көп мөлшері өндіріліп тұрады — mRNA транскрипциясы, дәрілердің әсері тоқтатылған кезде, салыстырмалы түрде тез төмендейді. Ол жиналады, себебі фосфориленгеннен кейін, ол қалыпты жылдамдықпен жойылуын тоқтатады. Молекулалық деңгейде, жазылу — бұл, негізінен, жылдам жойылудан сақталу үшін арнайы жасалған белокты күту туралы.

2. ΔFosB индукциясы, "Recovery Kernel" тізіміндегі заттар бойынша.

"Төтенше индукция" дофаминерлік әсерлілікті, әсер ету жылдамдығын және әдеттегі қайталама дозалау жиілігін бағалайды – бұл үш фактор жануарлар туралы зерттеулерде ΔFosB-ның қанша мөлшерде жинақталуына байланысты екендігі дәлелденген.

Заттар / Мінез-құлық	Негізгі механизм, ΔFosB-ге әсер ететін.	Шартты индукция.	Дәлелдер.
Алкоголь	Бинголық қолдану үлгісінен қайталанатын GABA/глутамат + дофамин импульстары.	Орташа – жоғары (дозаға/әсер ету схемасына байланысты).	Орындалды (жануар).
Кокаин	Тікелей DAT блокадасы; үлкен, жылдам дофамин деңгейлері.	Жоғары.	Орын алған (жанды зат).
Крэк кокаин.	Кокаинмен ұқсас әсер ететін препарат, ол шамамен 8 секунд ішінде темекі арқылы мұрындарға түсіріледі.	Жоғары жылдамдық — ең жылдам әсер ету	Орын алған (жанды зат).

Заттар / Мінез-құлық	Негізгі механизм, ΔFosB-ге әсер ететін.	Шартты индукция.	Дәлелдер.
		жылдам индукцияға алып келеді.	
Метамфетамин	DAT/NET керсеткіштері — дофаминның бөлінуі, тек қайта сіңірілудің тоқтатылуы емес.	Жоғары.	Орын алған (жануар).
MDMA	Жарты миллионға жуық серотонин және орташа деңгейде дофамин бөлінеді.	Мәйлінше (серотониннің нейротоксилық әсері дозалау жиілігін шектеуі мүмкін).	БҰЛҒАҢДЫ
Никотин	Никотин рецепторларының сезімталдығының төмендеуі, жиі препаратты қайта-қайта қолдануға (күніне 10-20 рет) алып келеді.	Жоғары жиілік, төмен дозалық тиімсіздікті компенсациялайды.	Орын алған (жанды зат).
Героин / рецептпен берілетін опиоидтар.	Mu-опиоид рецепторларының белсенділенуі, VTA дофамин нейрондарының ингибиторлық әсерін азайтады.	Орташа – жоғары.	Орын алған (жанды зат).
Фентанил	Героинмен бірдей жолмен жұмыс істейді, бірақ күші жоғарырақ және әсері жылдам.	Жоғары.	БҰЛҒАҢДЫ
Бензодиазепиндер.	GABA-ның күшейтілуі; жанама дофаминнің тежелуінің жойылуы.	Төмен – Орташа	ДАМУДАҒЫ
Гашиш (THC)	CB1 рецепторларының белсенділенуі, VTA дофамин нейрондарының қызметін тоқтатуға әсер етеді.	Төмен – Орташа	ДАМУДАҒЫ
Кетамин	NMDA рецепторларына әсер ету; допаминнің әсері стимуляторларға қарағанда тікелей емес.	Төмен – Орташа	ДАМУДАҒЫ
GHB	GABA-B рецепторларының күшейтілуі; дофамин әсерлері тікелей емес және екі фазалы.	Төмен – Орташа	ДАМУДАҒЫ
Кратком	Жоғары дозаларда аралас mu-опиоидты толық емес белсенділік.	Төмен – орташа (дозаға байланысты).	ДАМУДАҒЫ
Mefedron (4-MMC)	DAT/NET/SERT субстратын босататын препарат, кокаинге ұқсас, бірақ әсер ету мерзімі қысқа.	Жоғары доза – қысқа жартылай өмір, сондықтан жиі қайталама дозалау қажет.	ДАМУДАҒЫ

Заттар / Мінез-құлық	Негізгі механизм, ΔFosB-ге әсер ететін.	Шартты индукция.	Дәлелдер.
Methedrone (bk-PMMA / 4-MeO-methcathinone)	Мфедронаға ұқсас құрылымға ие; SERT-ге таңдамалы әсер ететін, DAT белсенділігі төмен препарат.	Орташа-жоғары деңгей – мефедрондан кем дофамин түрткіш әсері бар, бірақ дозаны қайта-қайта қолдану жиілігі соған ұқсас.	ЖАЗУШЫ/ЖҮЙЕ ТӘЖИРИБЕСІ — катониндік топтан алынған, арнайы зерттеулер жоқ.
Құмар ойындар / ойын-сауық / басқа да мінез-құлық циклі.	Ортақ жүйке жүйесі, молекула емес, өзектеу схемасы арқылы белсенділенеді.	Орташа-жоғары деңгейде, жоғары жиілікпен өзара әрекеттесу.	Орындалды (жануарлар, табиғи марапаттар).
Жағымды тағам / қант.	Жартылай, үнемі жүрексіз тағамдар (мөлшерден тыс қант/майға бай тағамдар) жеу, дәрі-дәрмек зерттеулерінде байқалған accumbens ΔFosB белгілерімен бірдей.	Мәйдем.	БҰЛҒАҢДЫ

Methedrone ешқашан арнайы ΔFosB зерттеу нысаны болмаған; оның тізімге енгізілуі оның катинондар класына тигізілуіне негізделген, емес тікелей деректерге.

3. Рұқсат беру уақыты – деректер не көрсетеді?

ΔFosB деңгейінің адамдағы өзгеру уақытын тікелей өлшеу мүмкін болған емес. Көрсетілген уақыттардың бәрі жануарлардың ми тінінен алынған немесе аз салымдағы өлі адамдардың зерттеулерінен алынған. Оларды биологиялық үдерістердің картасы ретінде қараңыз, жеке адам үшін уақыт санағы ретінде емес.

Фаза	Молекулалық деңгейде не болып жатыр?	Шамамен уақыт.	Дәлелдер.
Кескіндік өсім.	ФосВ белоктарының фосфаттанбаған түрі бір рет қолданғаннан кейін пайда болады, бұл түр қысқа мерзімге сақталады және көбінесе организмнен шығарылады.	Тәулікке дейін	Орындалды (жануар).
Стабилизация.	Тексерілгенде, CK2 ферментімен фосфорилдануына ұшырайтын, degron бөлігі жоқ ΔFosB пайда болады, ол протеасомдық ыдырауға қарсы тұрады және ұзаққа созылады.	Күні-ай бойы, бірнеше рет қолданғаннан кейін пайда болады.	Орын алған (жануар).
Жоғары жиналу деңгейі.	Тұрақты резервқа толықтыру жылдамдығы, бұрынғы деградация жылдамдығынан жоғары болып, үнемі арттырылып отырады.	Шамамен 2-4 немесе одан көп апта бойы үнемі, бірнеше рет қолдану;	Мүмкін (жануарларда, дозаға байланысты).

Фаза	Молекулалық деңгейде не болып жатыр?	Шамамен уақыт.	Дәлелдер.
		мөлшері дозаға/жиілігіне байланысты өзгереді.	
mRNA-ның соңғы қолданыстан кейін тоқтатылуы.	Жаңа FOSB деңгейі, емдеу курсы тоқтатылғаннан кейін, шамамен бір тәулік ішінде төмендейді – жаңа ақуыз өндірілмейді.	~24–48 сағат	ТҮЙІМДІ.
Ақуыз деңгейінің төмендеуі.	Алғашқы, тұрақты ΔFosB ядролық жүйкелік жүйеде және жүйкелік белдемде баяу өтеді, транскрипция тоқтағанға дейін.	Мысықтарда жасалған зерттеулерде, препараттың әсері бірнеше аптадан екі айға дейін созылуы мүмкін; адамдарда препараттың қозғалған тіндерде тіркелуі өлімнен кейін бірнеше күннен кейін байқалады, бұл препараттың нақты құрылымдық тұрақтылығын көрсетеді.	Төтенше (жанды заттар және адамның өлімінен кейінгі шектеулі зерттеулер) .
Структурлық/ хроматин тұрақтылығы.	Дендриттік тілімдердің тығыздығындағы өзгерістер және хроматин құрылымдарындағы өзгерістер (4-бөлімге қараңыз), ақуыздың өзінен кейін де сақталады.	Қаңтар айынан кейін де, жануарларда өлшенетін ΔFosB көрсеткіштеріне н тыс уақытқа созылуы мүмкін.	ДАМУДАҒЫ

Жақсы түсіну үшін: ΔFosB белок мөлшеріндегі ең үлкен төмендеу, ең алдымен, зат қолдануды тоқтатқан алғашқы апталарда байқалады. Бірақ – және бұл көптеген түсініктерін қоспай кетілетін нәрсе – белоктың жойылуы, тізбектің қайта орнатылуымен бірдей емес. Осы екі жайттың арасындағы айырмашылық, келесі бөлімде қарастырылады және бұл кітапшадағы ең маңызды нәрселердің бірі.

4. Ақуызға қарағанда ұзағырақ сақталатын хроматин.

[ОРНЫҒАЛҒАН] (жаяушылар моделі).

ΔFosB белсенді болған кезде, ол ядрода тек қана тұрмайды, ол белгілі гендерге хроматин реттейтін механизмдерді шақырады, және бұл механизмдер ΔFosB жойылып кеткеннен кейін де сақталып қалатын белгілер қалдырады.

- Гендерге әсер ететін жағдайда, мысалы, c-fos генине, ΔFosB промотордағы AP-1 сайттарына бекініп, Гистон деацетилаза 1 (HDAC1) ферментін тартады. HDAC1 жақын маңдағы гистон құйрықтарынан (H3K9) ацетил топтарын алып тастайды,

бұл ДНҚ бөлігін гетерохроматинге айналдырады. Нәтижесінде, геннің белсенділенуі қиындаяды – бұл эффект ΔFosB белок жойылып кеткеннен кейін де сақталады.

- Гендерде белсенділік туғызады, олардың ішінде CDK5, AMPA рецепторының GluA2 (GRIA2) және ARC суббірліктері бар. ΔFosB, SWI/SNF хроматин құрылымдау кешенінің негізгі қозғалтқыш суббірлігі BRG1-ді шақырады. BRG1 бұл гендерде хроматинді ашып, нәтижесінде сыйландыру тізімдеріне қатысатын нейрондарда дендрит тізбектерінің тығыздығы айқындалып артады.

Бұл, қалпына келу жолындағы адамдардың тәжірибелі түрде білетін бір нәрсенің механизмдік түсінігі: тәуелділік "өткен" сезінген жоқ, себебі өткір ынта-шабыт жойылып, оны жүргізетін ақуыз, принцип бойынша, ыдыраған. Нервтік тізбек физикалық түрде өзгертілген – көбірек тіректер, әртүрлі рецепторлардың экспрессиясы, белгілі гендердегі хроматин ландшафтының өзгеруі, және осы өзгерту – "қалыпты жағдайға қайтудың" ұзақ, біртіндеп кезеңі. Бұл сонымен қатар төмендегі 8-ші және 10-шы бөлімдерге түсініктеме болып табылады.

5. Сақтағыштар — Не нәрсе тұрақты болады және не нәрсе күрт өседі.

2-бөлімдегінің бәрі де ΔFosB жиналуын импульстық сигналдар арқылы жүзеге асырады – рецептордың белсенділігінің күрт өсуі және төмендеуі, бұл үдеріс қайталанады. "Стабилизаторлар" термині, бұл жерде, дәрі-дәрмектер мен қосымша тағамдық факторларды білдіреді, олар немесе арнайы конструкциясы арқылы осы шаңғы-төбелік үлгісінен аулақ болады, немесе жақын биохимиялық ортаны қолдау арқылы, бірақ тікелей индукция жолына әсер етпейді. Екі категория да қалыптасқан ΔFosB жиналуын кері бұрмайды – бұл нұсқаулықтағы ешқандай әрекет де одан жылдам нәтиже бермейді. Олардың мүмкін болатын әсері – оны арттырмау, немесе қалған жүйелерді (допамин/GABA синтезі, метилденуге байланысты ферменттік функция) қалпына келтіру кезеңінде қосымша күйзеліс көздерінен сақтау.

Психиатриялық препараттар — қандай препараттар ΔFosB жолымен әрекет етеді және қандай препараттар әрекет етпейді.

Кейбір психиатриялық препараттардың әсер ету механизмдері 2-бөлімдегі кестедегі заттармен біржақты ұқсастықтарға ие болуы мүмкін, және нақты жауап - бұл "иә" немесе "жоқ" емес, керісінше, бірқалыпты ауқым.

Дәрілердің класы.	Өте ұқсас механизм.	ΔFosB-тың маңызы.	Дәлелдер.
Антипсихотикалық препараттар (әсіресе, бірінші буынғы D2 рецепторларын блоктаушы препараттар, мысалы, галоперидол).	Бұл 2-топқа тигізілмейтін зат, бірақ ұзақ мерзімді D2 рецепторларының блокадасы өз кезегінде мидың жол серіктестігінде өзгерістерге алып келеді.	Қауырды жануарларда жүргізілген зерттеулерде, ұзақ мерзімді емдеу нәтижесінде, striatum аймағында тұрақты, ΔFosB-ге ұқсас AP-1 комплекстері пайда болады. Бұл құбылыс, кейіннен дамитын, бірақ байланысты ұзақ мерзімді өзгеріс – дистопияның дамуымен байланысты.	ТҮЙІМДІ
Тыңдырушы препараттар (метилфенидат, амфетамин тұздары).	Құрылымдық және химиялық құрамы заңсыз метаамфетамин препаратымен бірдей (2-бөлім).	Механикалық тұрғыдан түсінікті болып тұрған препарат, бірақ терапевтикалық дозаларда (бір тегіс, көбінесе ұзақ әсер ететін, тәуліктік бір рет қабылдау) күшті	ЖАҢА АШЫЛЫП ЖАТҚАН – ортақ механизм, дәрежесі анық емес.

Дәрілердің класы.	Өте ұқсас механизм.	ΔFosB-тың маңызы.	Дәлелдер.
		импульсивтік піктер пайда болмайды, олар индукцияға ең көп әсер етеді. Нақты өмірдегі тәуелік қаупі, заңсыз қолданылған жағдайларға қарағанда, мүмкін, әлдеқайда төмен, бірақ нөлдік емес.	
Опиоидтік рецепторларға әсер ететін препараттар (метамфетамин, бупренорфин).	Героинмен бірдей мү-опиоид рецепторымен байланысады (2-бөлім).	"Стабилизатор" терминінің клиникалық мағынасы: ұзақ жартылай өмірге және тұрақты дозаға ие препараттар арнайы түрде жоғары және төмен деңгейлерге ауысқандықтан, күшті әсер етуді болдырмау үшін жасалған. Осының арқасында OAT (opioid agonist therapy) белсенділік процесін жалғастыру емес, расталған, фактілерге негізделген стабилизация стратегиясы ретінде танылған.	Мүмкін, механизмге негізделген, клиникалық тұрғыдан дәлелденген негіз.
Бензодиазепиндер (рецептпен берілетін, ұзақ мерзімді қолдану).	GABA-A механизмдері, 2-бөлімде "Төменнен орташа" деңгейде белгіленген.	Жағымсыз әсерлер: * Қалыпты қолдануға қарағанда, ұзақ мерзімді қолдану нақты физикалық тәуелділікке алып келеді және қолдануды тоқтату қиын болуы мүмкін. Бірақ бұл көбінесе GABA-A рецепторларының төмендеуіне/толерантқа байланысты, емес ΔFosB-ның жоғары деңгейіне.	ДАМУДАҒЫ
SSRIs / SNRIs	Серотониндік/ норадренергиялық қайта қорғалғыш ингибитор емес.	Қалыпты антидепрессантты қолдану ұзақ мерзімге жануарларда ΔFosB-ның өсуіне әкеледі, бірақ бұл гипокамп пен мидың алдыңғы бөлігінде, емес nucleus accumbens-те байқалады. Бұл, терапевтикалық нейропластиканы қолдауға арналған жол ретінде ұсынылған. Бұл, егер 12-бөлімдегі "қорғаушы" әсері бар жаттығулармен байланысты болса, есімде ұстауға арзыйтын факт. Шын мәнінде, препаратты тоқтату кезінде синдром пайда болуы мүмкін, бірақ бұл nucleus accumbens-тегі ΔFosB-мен байланысты емес рецептор адаптациясы механизмдері арқылы жүзеге енеді.	ЖАҢА ҚОСЫЛЫП ЖАТҚАН (бастау); ТҮЗІЛГЕН (тоқтату синдромы бар, басқа механизм).

Бұл жайт психиатрлық препаратты тоқтатуға себеп болмайды, және бұл медициналық кеңес емес. Антипсихотикалық препараттар, стимуляторлық препараттар, опиоидтық препараттар, бензодиазепиндер және антидепрессанттардың барлығында нақты, тәуелсіз расталған, кейде медициналық жағынан қауіпті тоқтату жағдайлары бар, бұл ΔFosB-ның бар-

жоғына байланысты емес. Психиатрлық препараттар режимін өзгертуге дәрігердің қатысуы шарт, дәл осылай, алкогольді немесе бензодиазепиндерді тосыннан тоқтату басқа нұсқаулықтарда медициналық шешім ретінде қарастырылады, бұл тек ерік күшіне байланысты емес.

Ағзаға қажет микроэлементтер.

Төмендегі үш дәруменнің ешқайсысы да ΔFosB-ге тікелей әсерін зерттеуге арналған емес. Әрқайсысының биохимиялық ортада, бұл нұсқаулық қамтитын аймақта, нақты, жеке түрде тіркелген рөлі бар: дофамин/GABA синтезінің қабілеті және MTHFR/MAOA кофакторларының жеткілікті деңгейі (6-бөлім, 4-дәреже). Бірақ олардың өз алдына ΔFosB-ні бекітуші ретінде дәлелденген жоқ.

Дәрумен	Белгілі рөл.	ΔFosB-ге мүмкін байланысы.
P5P (пиридоксал-5'-фосфат — белсенді B6 витамині).	AADC (L-DOPA-ны дофаминге, 5-HTP-ны серотонине айналдыратын) және глутамат декакарбоксилаза ферменттері үшін міндетті кофактор. B6 деңгейі дофамин және GABA синтезінің жылдамдығын шектеуші фактор болып табылады.	Дофамин синтезінің көбірек мүмкіндігі, ықтималды түрде, D1/PKA/CREB каскадын іске қосып, FOSB транскрипциясын бастайтын шикі сигналдың көбеюіне алып келуі мүмкін (6-бөлім, 3-дәреже). Бұл, нақты биохимияға негізделген болжам, өлшенген әсер емес. [ЖАҢА, жанама].
R5P (Рибофлавин-5'-фосфат — белсенді B2 / FMN).	Флавопротеин ферменттерінің кофакторы, оның ішінде MTHFR (C677T генінің тасымалдаушылары үшін, олардың ферменті термолабильді және FAD-ға тәуелді), сондай-ақ MAOA.	ΔFosB-ден екі қадам алыстағы жағдай: рибофлавин деңгейі MTHFR және MAOA функцияларының жұмыс істейтін қабілетіне әсер етеді, ал бұл гендердің өздерінің ΔFosB-ге қатысты маңызы тек болжамды және алдыңғы буынға тиесілі (6-бөлім, 4-дәреже). [ЖАҢА, тікелей емес]
Глицинат кальций.	Глицин (ингибиторлық нейромедиатор және міндетті NMDA рецептор ко-агонисті) бөлінеді. NMDA және вольтажды каналдар арқылы кальцийдің кіруі CaMKII-ны белсенді етеді.	CaMKII - бұл CK2-ден ерекше киназа, ал дәл осы CK2 ΔFosB-ның Ser27 аймағын фосфорилдейді (1-бөлім). Бұл фермент кальцийдің әсеріне байланысты емес, сондай-ақ тұрақты түрде белсенді. ΔFosB-ның тұрақтылығына қатысты сенімді механизм жоқ. [ТҮЙІНДЕЛМЕГЕН]

Практикалық тұрғыдан, олардың мақсаты – нейрохимиялық функцияларды қолдау, бұл адамның ΔFosB шкаласында қай жерде болғанына қарамастан. Бұл оның себебі, олардың осы шкаланың орнын өзгертуі дәлелденген жоқ, бірақ дофамин, ГАБА және метилдеуге байланысты фермент жүйелері өздерінің маңызы бар, есірткі қолдану тәжірибесі болса да, болмаса да.

6. Генетика және тазалау – дәлелдердің төрт деңгейі.

ΔFosB жойылуының генетикасы төрт деңгейге бөлінеді, ең күшті дәлелденгеннен ең әлсіз дәлелденгенге дейін. Әрбір мәлімдеменің қай деңгейде орналасқаны маңызды, себебі ең күшті дәлелдер – бұл адамның табиғи түрде ие бола алмайтын мутациялар, және коммерциялық сынақтар бұл мутацияларды анықтамайды. Ал адамның тестілей алатын гендері механизмнен әлдеқайда алыстау.

1-тоғындағы деңгей — FOSB геніне тікелей, жасанды өзгертулер енгізілуі.

Бұл – бүкіл сала бойынша ең күшті дәлел, және ол жәндіктердің миындағы nucleus accumbens бөліміне тікелей вирус арқылы гендердің жіберлуінен алынған – адамның табиғи вариацияларынан емес.

Вариант	Ол не істейді.	Жарамдылыққа әсер.	Дәлелдер.
FOSB Ser27Ala (S27A)	Серіннің аланинге ауысуына әкеп соғатын мутация, 27-інші позицияда орналасқан. CK2 физикалық тұрғыдан аланинге фосфориллеуге қатысуы мүмкін емес.	Толығымен стабилизациялық фосфорилирлеуге кедергі жасап, ядролық аккумбенске бұл мутантты жеткізетін вирус-вектор зерттеулерінде, ΔFosB жойылуы айтарлықтай жылдамдап, ұзақ мерзімді мінез-құлықтың сезімталдығы азаяды.	Орындалды (жанды организм, генетикалық түрде өзгертілген).
FOSB Ser27Glu (S27E) — фосфомиметик.	Серин аминоқышқылының глутамин қышқылымен ауыстырылуы, фосфат тобының қосуынан пайда болатын негативтік зарядты имитациялайды — ақуыз, мәңгілік фосфориленгендей мінез көрсетеді.	Стабильді конформацияны құрайды, бұл үшін CK2 қажет емес; ұзаққа созылған тұрақтылықты және тұрақты әсерлерді сақтайды.	Орындалды (жанды организм, генетикалық түрде өзгертілген).
FOSB экзон-4/интрон-4 сайлау нүктесі вариенттары.	PCBP1/SMAD3 байланысын бұзып, альтернативті жарылуды бағыттайтын мотив.	Дегронды сақтайтын толық ұзындықтағы FosB белоктарының транскрипциясын қайтарып, ол тез жойылады — тұрақсыз ΔFosB белоктары аз мөлшерде түзіледі.	ТҮЙІМДІ

2-дәреже – өзгерту механизмдеріндегі трансакциялық гендер.

Бұл гендер ферменттерді және жасушалардың бөліну процесіне қатысатын ақуызды белгілейді, олар ΔFosB-ге әсер етеді. Бұл гендердегі табиғи адам вариациясы маңызды болуы мүмкін, бірақ оның ΔFosB деңгейіне тікелей әсерін адамдарда зерттеу жүргізілмеген – тек механизм арқылы болжауға мүмкін.

Ген	Функция	Жарамдылыққа әсер.	Дәлелдер.
CSNK2A1 / CSNK2B (CK2 каталитикалық және регуляторлық суббірліктері)	ΔFosB белокты Ser27 позициясында фосфорланған кіназаны анықтау.	CK2 белсенділігінің төмендеуі ΔFosB-ны фосфориленген, әрі тұрақты емес күйіне алып келеді, бұл оның жылдам жойылуына әкелуі мүмкін.	Мүмкін (жануар, механизмдік).
PCBP1 / SMAD3	Бірінші кезекте, ΔFosB пайда болуына себепші болатын альтернативті жарылу оқиғасын бағыттайтын ядролық кешенді құрыңыз.	Функциясын жоғалту арнайы белгілері транскрипттің өнімін толық FosB-ға қарай ауыстырады, бұл тұрақты ΔFosB мөлшерін азайтады.	Мүмкін (жануар, механизмдік).
ACVR1B (ALK4 рецепторы)	SMAD3/PCBP1 жарылыс комплексінің жоғары ағымында орналасқан рецептор, допамин D1 сигналының төменгі ағымында	Бұзылған сигнал беру, ΔFosB-ге бағытталған жағдайының өзгеруіне әсер етеді, бұл осы жолдың жоғары деңгейінде	ДАМУ ҮШІН АШЫЛЫП ЖАТҚАН (жануар,

Ген	Функция	Жарамдылыққа әсер.	Дәлелдер.
	белсенділенеді.	орналасқан фактор.	механизм)

3-дәреже – Нейромедиатор жүйесінің жоғары деңгейдегі гендері.

Бұл нақты адамның генетикалық байланыстары, бірақ оларды жүргізген зерттеулер тәуелділіктің ауырлық дәрежесін, қайталану қаупін немесе катехоламин деңгейін өлшенген, бірақ ΔFosB-ны. ΔFosB-мен байланыс – бұл нақты деректерге негізделген, бірақ тікелей нәтиже емес, осыған қосымша жасалған ұтымды болжам. "Тіркелген байланыс" деген сұғанды күмәнішпен қараңыз:

Ген / вариант	Функция	ΔFosB-мен байланысы туралы мәлімдеме.	Дәлелдерді мұқият оқыңыз.
DRD1 (допамин D1 рецепторы) полиморфизмдері.	D1 сигналы PKA/CREB транскрипциялық тізбегін іске қосады, бұл FOSB транскрипциясының басталуына алып келеді.	Жоғары белсенділікке ие варианттар, транскрипциялық процестің негізгі деңгейін көтеруге ықпал етеді, бұл арқылы көбірек заттар жиналу жолына түседі.	ТҮСІНДІРІЛМЕҢІЗ — дәлелді логика бар, бірақ оны адамдардағы ΔFosB деңгейлеріне тікелей тексерілмейді.
CHRNB2 rs2072661	Никотин рецепторларының бірлігі генінде орналасқан 3' UTR варианты, адамдардағы зерттеулерде никотинге тәуелділіктің ауырлығымен және қайталану қаупімен байланысты.	Мезолимбикалық дофамин бөлінуін тікелей әсер ету арқылы, холинергиялық жүйені реттеу ұсынылды, бұл ΔFosB синтезін әсер етеді.	ЖАҢА АШЫЛҒАН – келтірілген адам зерттеулері тәуелділіктің ауырлық дәрежесін және қайталану қаупін өлшеген, бірақ ΔFosB-ны емес; ΔFosB байланысы – бұл болжам, өлшеу емес.
DBH rs1541333	Допамин β-гидроксилаза ферментінің варианты, ол допаминды норадреналинге айналдырады.	Дофамин/норадреналин балансын өзгерту арқылы, мақтану жүйелерінде өзгеріс туындап, ΔFosB индукциясының шегі өзгертілуі мүмкін.	ЖАҢА АШЫЛҒАН – сонымен қатар, естеріңізде болсын: зерттеу барысында катехоламин деңгейі мен тәуелділік белгілері өлшенген, бірақ ΔFosB тікелей емес.

4-дәреже – Стандартты коммерциялық гендік талдау панелі.

Бұл гендерді нақты тұтынушының ДНӘ сынағы (23andMe сияқты шифрандық деректер немесе басқа да құжаттарда аталған панель) шындығында хабарлай алады. Олардың ешқайсысы да механизмге жақын емес – олар бір немесе екі буыннан алыс, және ΔFosB-мен тікелей байланысты ештеңе жоқ.

Ген	Бұл не істейді?	ΔFosB жойылуы туралы ақпарат.
COMT	Допамин/норадреналинді бөлшектейді,	Тікелей дерек жоқ. Допамин

Ген	Бұл не істейді?	ΔFosB жойылуы туралы ақпарат.
	негізінен префронтальды корада. Val/Val = жылдам жойылу; Met/Met = ұзақ жойылу.	сигналының айырмашылығы арқылы мүмкін болатын жанама байланыс. [ЖАЗУШЫ/ЖҮЙЕ ТӘЖИРИБЕСІ]
MTHFR	Мұртша метаболизмін және организмдегі метилдеу қабілетін реттейді.	Жүйкелік жүйедегі ΔFosB деградациясына тікелей байланысы дәлелденген жоқ. [ТҮЙІНДЕЛМЕГЕН]
OPRM1 (A118G)	Му-опиоид рецепторларымен байланысу қабілетін өзгертеді.	Опиоидтармен байланысты белсенділіктің күшіне тікелей әсер етеді; ΔFosB жойылуымен байланысты емес. [ЖАҢА ҚАУЫР].
GABRA2	GABA-A рецептор альбуниттері; алкоголизмге бейімділік рискімен байланысты.	Алкогольдің допаминдық тежелмеуіне ықтимал себеп боларлық фактор. [ЖАҢА АШЫЛҒАН]
FAAH (C385A)	Анандамидті бөлшектейді; A-аллель базалық эндоканнабиноид деңгейін көтереді.	Ганжиге байланысты мақтану сезімдеріне ықтимал жанама әсер ететін фактор. [ЖАҢА АШЫЛҒАН]
MAOA	Дофамин, серотонин және норадреналинді бөлшектейді.	Моноаминдердің жойылу жылдамдығы арқылы ықтимал жанама әсер ету. [ЖАЗУШЫ/ЖАҒРАЙЫҢЫҢ ТӘЖИРИБЕСІ]
SLC6A4 (5-HTTLPR)	Серотонин транспортері гені; көптеген зерттеулерде стресске реакциямен байланысты.	Бұл геннің ΔFosB динамикасымен байланысын растайтын ешқандай дерек жоқ. [ТҮЙІНДЕЛМЕГЕН]
ALDH2	Алкогольдің ыдырауынан пайда болатын ацетальдегидті метаболизмге өткізеді; белсенді емес варианты адамда қызаруға әкелуі мүмкін.	Ішуге байланысты әдеттерге әсер етеді, бірақ ΔFosB-ға емес. [ЖАЗУШЫ/ЖҮЙЕ ТӘЖИРИБЕСІ, тікелей емес]
CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, CYP2B6	Бауыр ферменттері, аталық препарат молекуласын қан ағымынан тазартуға көмектесетін.	Дрога организмнен қанша уақыттан кейін шығатынын анықтаңыз, тек мидағы ΔFosB-ның жылдамдығын емес. Тек жанама әсер ету үлгісі ғана. [ЖАЗУШЫ/ЖҮЙЕ ТӘЖИРИБЕСІ, жанама].
HNMT	Гистомин метаболизміне қатысады.	ΔFosB немесе сыйлық жүйесіне қатысты сенімді дәлел жоқ. [ТҮЙІНДЕЛМЕГЕН]

Бүгінгі таңда, бірде-бір коммерциялық сынақ, жеке адамның ΔFosB деңгейінің қанша уақыт ішінде төмендейтінін болжамайды – бұл факті. Бірақ бұл нарықтағы мүмкіндіктер туралы ғана, емес, болашақтағы мүмкіндіктердің шегі емес. FOSB және оның 2-дрежелі модификаторлары (CK2, PCBP1, SMAD3, ACVR1B) геномын нақтылау, геномдық метилдеу туралы деректер және қадағаланатын тынықтыру кезеңі барысындағы биомаркерлерді ұзақ мерзімді түрде бақылауды біріктіретін протокол, теориялық тұрғыда, ғылыми топты жеке адамға арналған төмендеу уақытын анықтауға тиімді жақылатуы мүмкін. Әлі ешкім осы құрастырылған протоколды жарияламаған немесе коммерциялық тұрғыда расталмаған – ол бірнеше бөлек сынақ жүйелерін қажет етеді. Бірлескен жұмыс және ұзақ мерзімді зерттеу дизайны, бір пакет емес. Бұл ресурстар мен расталдылықтың тапшылығы, табиғат заңы емес. Дұрыс жабдықтарға, қаржыға және ынтаға ие адам оны құрастыра алады.

7. ДНК және эпигенетикалық тестілеу – бүгінде сіз ала алатын нақты нәрселер.

Стандартты генотиптеу (SNP массивтері).

Тұтынушыларға арналған геномдық деректердің алдын ала талдауы (мысалы, 23andMe-ге ұқсас баяндамаларда немесе осы жинақтағы басқа панельдерде қолданылатын), геномның белгілі бір бөлігінде орналасқан, алдын ала анықталған бір нуклеотид позицияларын анықтайды – оның ішінде жоғарыдағы кестелерде көрсетілген 3- және 4-дәрежелі гендер. Бұл әдіс FOSB генін жеткілікті тереңдікте секвенирлемейді, сондықтан сирек немесе жаңа вариацияларды табуға мүмкіндік бермейді. Сондай-ақ, ол жасалмалы 1-дәрежелі мутацияларды анықтамайды, өйткені олар адамдарда табиғатта кездеспейді. Бұл әдіс тек ол қамтитын гендерге қатысты пайдалы, бірақ ол бұл нақты сұраққа жауап беру үшін жасалмаған.

Толық геномдық бисульфит секвенірлеу (WGBS).

[ДАМУ ҮШІН] бұл сұраққа қатысты.

WGBS – бұл ДНҚ метилдеуінің (эпигенетикалық белгінің бір түрі) бүкіл геном бойынша картасын құрайтын тәсіл, тек белгілі генетикалық өзгерістерді ғана анықтамайды. Жоғары сапалы нұсқалар (әдетте "WGBS 30x" деп сатылады, бұл орташа секвенирлеу көрсеткіші 30 есе деген сөз) тығыз және сенімді метилдеу картасын береді. Sequencing.com компаниясы қазіргі кезде WGBS-30x өнімін тұтынушылар үшін геномдық метилдеу деректерін алудың ең арзан жолы ретінде ұсынады, ал бұл академиялық орталық лаборатория арқылы емес.

Метилациялық үлгілер "генетикалық сағат" зерттеулерінің негізі болып табылады (қаннан алынған ДНҚ арқылы биологилық жас есебі). Сонымен қатар, уланудың ұзақ мерзімді әсері қаннан алынған зерттеулерде анық метилациялық өзгерістерге байланысты болуы мүмкін.
Бұл қазіргі уақытта айтуға мүмкін емес нәрсе: расталған, жарияланған биомаркер жоқ, ол қан немесе сілеуден алынған үлгіде ΔFosB-ге арналған хроматин күйін көрсете алады. 4-бөлімде сипатталған HDAC1/BRG1 қайта құрылымдалу ядролы жүйке жасушаларында жүзеге ғана шығады, және оларды тірі адамнан сынақтан өткізуге мүмкіндік жоқ. Бүгінгі күні WGBS нәтижесі сізді нақты, қызықты геномдық кең көлемді метилациялық деректермен қамтамасыз етеді; бірақ ол қазірдің өзінде ештеңеге айналмайды. жеке ΔFosB көрсеткіші, бастапқы деректер қаншалықты жақсы болса да.

WGBS анализін жүргізудің маңызы: WGBS, адамның өз биологиясына қатысты ұзақ мерзімді, дамушы суретті құру үшін шикі дерек ретінде пайдалы болуы мүмкін. Бұл, әрине, оны алудың ең арзан жолдарының бірі. Дегенмен, бүгінгі есеп сізге "ΔFosB сізден қанша уақыттан кейін жойылады" деген санды бермейтін болады. Мұндай интерпретациялық қабаты әлі ешкімге, ешқандай бағада да жоқ.

8. Еріксіз препараттарды бірге қолдану және бастапқы күйге қайтудың қиындықтары.

[ЖАЗУШЫ/ЖАҒРАЙЫНДЫ ТҮСІНІК] және оны растайтын механизмдерге және клиникалық нәтижелерге арналған деректер.

Полимедициналық тәсілдерді қолдану арқылы емделуге түскен адамдар, Recovery Kernel шеңберіндегі басқа адамдарға қарағанда, қалыпты жағдайға қайту процесінде ең ұзақ уақытты алған және ең қиындықтарға тап болғандығын бірден-бір айтады— және бұған

дәлел болатын молекулалық себеп бар, ол жақсы зерттелген клиникалық фактілерге сәйкес келеді.

- Конвергенттік индукция. Екінші бөлімдегі кестедегі көптеген заттар ΔFosB жиналуын бірдей соңғы ортақ жол арқылы ыңғайландырады – яғни, дофамин сигналы nucleus accumbens-ке. Бұл заттар әртүрлі рецепторлар арқылы (DAT блокадасы, му-опиоидты белсендіру, GABA-A күшейту және т.б.) осы жерге жетеді. Бір уақытта бірнеше заттарды қолдану бөлек, параллель жиналулардың түзілуіне алып келмейді; бұл заттар бір уақытта бірнеше бағыттан бірдей жиналу процесін күшейтіп, оны жеке заттардың әсерінен жоғарырақ және жылдамдатуы мүмкін.
- Столбчатая хроматин реструктуризация. Әртүрлі заттар ΔFosB-ден кейінгі бірдей гендерге әсерін тигізбейтіні мүмкін. Стимуляторлар, опиоидтар және алкоголь әрқайсысының жеке белгілі downstream әсерлері бар, бұл туралы тәуелділік туралы әдебиетте жазылған. Полифармакология хроматин реструктуризациясының (4-бөлім) кең ауқымды әсерін тигізеді, ол көптеген гендерге және тізбектерге тарайды, бұл шығу үшін үлкен құрылымдық қиындық, тек бірдей проблеманың үлкен дозасы емес.
- Қалыптасқан клиникалық нәтижелерге сүйенсек, молекулалық механизмнен тәуелсіз, бірнеше препараттарды қолдануға байланысты құрылымдық бұзылу, клиникалық әдебиетте бір препаратты қолдануға байланысты құрылымдық бұзылуға қарағанда, емделудің нашарлауы, қайталанудың жоғары деңгейі және медициналық тұрғыдан күрделірек жағдайлармен байланысты. Бұл бөлім, ΔFosB-ге байланысты механизмнен гөрі, берік негізде орналасқан – бұл бейбіт нәтиже, нақты молекулалық үлесі қандай болып шықса да.

Бұл, полимеділік қолданудан құтылу мүмкін емес дегенді білдірмейді — Recovery Kernel жүйесі, әсіресе қиын жағдайлар үшін арнайы жасалған. Бұл, бір затқа арналған уақытша кестелерді (оның ішінде 3-бөлімдегілерді) біреуге бірнеше дәрі-дәрмек түрлерін қолданған адам үшін, шектеу емес, ең аз уақытша кесте ретінде қарау қажет дегенді білдіреді.

9. Миалдық жағдай – "Химсекс үштігі" (мет, катинондар, GHB).

"Chemsex" деп аталатын есірткі қолдану, көбінесе метаамфетамин, мефедрон ("cat") сияқты катониондар және GHB/GBL, кейде MDMA немесе кетамин қосылуы мүмкін, және оны қолданатындар мен емдеу қызметтері одан ары қолданудан бас тартылуы қиын екенін бірнеше рет айтады. Бұл нұсқаулықтағы молекулалық түсініктеме осының бір бөлігіне түсінік береді, бірақ бәріне емес.

Есірткі	ΔFosB индукциясы (2-бөлімнен).	Үш бірліктің рөлі.
Метамфетамин	Жоғары.	DAT/NET тежеуішінің күшті әсері – бұл тікелей дофамин бөлінуіне әкеледі, тек дофаминнің қайта сіңірілуін тоқтатуға емес.
Mefedron / katinondar ("cat").	Жоғары.	Қысқа жартылай өмір, сеанс барысында препаратты жиі қайта-қайта қолдануды талап етеді, бұл өз кезегінде препараттың қолданылу себебі болып табылады.
GHB / GBL	Төмен – Орташа	Жасыл ΔFosB бір өзі аз әсер етеді, бірақ оның бұл комбинациямен байланысы бөлек, физикалық тәуелділікпен байланысты (төмендегі ескертуге қараңыз), емес жүйке жүйесімен.

Жеке алғанда, үш дәрінің тек екісі ғана күшті ΔFosB белсенділеуші болып табылады. Бұл комбинацияның ерекше қиын болу себебі, оның әрбір құрауысы бірдей механизмді максималды түрде күшейту емес, керісінше, бұл нұсқаулықта бұрын айтылған бірнеше түрлі жинақталу факторлары бір уақытта, бір сеанста жинақталуында.

- Конвергенттік дофаминерлік ықпал (8-бөлім) — мет және мефедрон бір мезгілде дофаминерлік жүйелерге әсер етеді, бұл тәртіппен емес.

[ТҮЗІЛГЕН] Жыныстық қарым-қатынас өзінен-өзі ΔFosB индуцирлеуші болып табылады, тек мінез-құлықтың аясы емес. Жануарларға жасалған зерттеулер (Pitchers et al., 2010, бұл негізгі ΔFosB механизмдерін анықтаған бірдей ғылыми-зерттеу тобынан алынған) жыныстық тәжірибе тек қана nucleus accumbens, VTA және префронтальды корада ΔFosB жиналуын арттыратынын көрсетті – және, ерекшесі, жыныстық тәжірибе жануарларды амфетамин мақтауға сезімталдығын арттырады. Екі күшейтілген фактор тек бірге бола тұрған емес, олардың бірдей молекулалық жолға әсерін күшейтуіне дәлел бар.

- Сессия құрылымы, бұл нұсқаулықта бірнеше рет қайталанатын бір ғана қорғау факторын жояды. Химиялық тәсілмен жүргізілетін сессиялар көбінесе бірнеше сағаттан бастап бірнеше күнге дейін созылуы мүмкін, онда бірнеше рет препараттар қолданылады және ұқытсыздық көп болады. Сонымен қатар, 12-бөлімде ұқытсыздық, препараттардың организмнен шығарылу процесіне кері әсер ететін фактор ретінде аталып өтеді. Бұл, осы нұсқаулықта сипатталған тәуекел факторларының ең нашар комбинациясы, олар бір уақытта және қайталана жүзеге асырылады.

GHB/GBL ерекше және қатты тәуелік тудыратын қаупі бар, бұл ΔFosB-мен ешқандай байланысы жоқ: тұрақты қолданудың бірінші апталарында-ақ тәуелділік дамуы мүмкін, ал нашарлау белгілері алкоголь және бензодиазепиндер сияқты GABA механизмдері арқылы жүзеге енеді. Бұл, арақ туралы нұсқаулықта айтылған ескерту сияқты, делириум, құрысу және жансақтау бөліміне түсуге себеп болатын ауыр асқынуларға алып келуі мүмкін. GHB/GBL қолданымын науқамасыз тоқтату қауіпті. Бұл ескерту, алкоголь нұсқаулығындағы алғашқы ескерту сияқты, оны өте маңызды деп қабылдаңыз.

Клиникалық зерттеулерде, химическая секспен байланысты метаамфетамин қолданудың салдары ретінде, жалпы халықпен салыстырғанда депрессия, тревога, посттравматикалық стресс синдромы (PTSD) және психоздың айтарлықтай жоғары деңгейлері тіркелген, бұл көрсеткіш тәуелділіктің дәрежесімен ушығып кеткен. Сондай-ақ, GHB/GBL емдеу зерттеулерінде, полипұтты қолдану және көп мөлшерде препарат қолдану, емдеуден бас тартудың алдын алу факторлары ретінде атап өтілген. Бұл, осы нұсқаулықта көрсетілген ΔFosB механизмімен сәйкес келеді, бірақ оны толықтай түсіндіре алмайды. Бұл, клиникалық зерттеулерде тіркелген психикалық денсаулық және емдеу нәтижелеріне қатысты деректерге негізделген.

10. "Дәрісіз күндер", "Жаңа бастаулар" және неліктен қайталану жиірек болатынын.

Бұл нұсқаулықтағы ең маңызды бөлімдердің бірі, себебі бұл, көптеген адамдардың қалпына келу кезінде кездесетін және аз ғана адамдарға түсіндірілген бір нәрсені түсіндіреді: мақсатты үзіліс – "толеранстылық үзілісі", "бір ай бойы емес", "қалпына келуге тырысу" – содан кейін есірткіні қолдануға қайта оралу, және тәуелділік бірден, алғаш рет қолданған кездегідей, апталар бойы біртіндеп қайта орналасқанша емес, жедел түрде қайтып оралады.

[БҰЛТЫҢДЫ] (4-бөлімде орнатылған хроматин механизміне негізделген, қайта басталуға қолданылған - бұл жануарлардағы қайталама зерттеулерде кең таралған тәсіл).

Міне, неліктен бұл болып жататыны, қарапайым тілде: демалушы кезең ΔFosB белоктың өзінің ыдырауына мүмкіндік беруіне шынымен де көмектеседі – бұл қалпына келтірудің нақты бөлігі, және оны 3-бөлімнің уақыт шкаласы сипаттайды. Бірақ 4-бөлім белоктың жолдан шығып кеткенде қалдырып кеткен нәрсені сипаттайды: белгілі гендерде өзгертілген хроматин (HDAC1 арқылы c-fos генінің тұйықталуы, BRG1 арқылы CDK5/GluA2/ARC гендерінің ашылуы), сондай-ақ, мақтану жүйесіне қатысқан нейрондық тілімдерде дендрит тілімдерінің санының физикалық түрде артуы. Бұл өзгерістердің ешқайсысы белокпен бір уақытта қалпына келмейді. Мақтану тізбегінің құрылымы, ΔFosB жойылғанымен, әлі де бағытқа түсу алдындағы күйге қайтпайды. өз алдына толық жұмысқа қосылған – бұл уақытша тыйымды күйіне түскен, дайын күйдегі схема.

Егер есірткі қолдану қайтадан басталып, онда ол жаңа жүйке тізбегінде ΔFosB-ны алғашқы рет інігетіндей әсер ете алмайды. Бұл, есірткінің алғашқы қолдану кезінде қалыптасқан тізбектегі тілімдердің тығыздығы, рецепторлардың экспрессиясы және хроматин қол жеткізе алатын деңгейіне әсер етеді. Бұл құралдар бір рет қалыптасқан және толығымен жойылмаған. Белгілі бір деңгейде дайын тізбекте тұрақты, жиналған ΔFosB мөлшерін қайтадан қалыптастыру, алғашқы рет қалыптастыруға қарағанда, көп рет қайталанатын қолдануды талап ете алмайды, себебі көптеген төменгі деңгейдегі құрылымдық өзгерістер алдын ала жасалған. Бұл, жануарлардағы есірткі тәуелділігін зерттеулердегі "дәстүрлі есірткі қолданудан кейінгі қайта басталу" тәсіліне сәйкес келеді, онда Жылығу кезеңнен кейін бір рет есуге ұшырау, есірткіні іздеу мінез-құлқын алғашқыда қалыптасқаннан гөрі әлдеқайда жылдам қайта қалпына келтіреді – және бұл, "Мен бірден, дәл сол деңгейде қайтадан есірткіні қолдануға түстім және неліктен бұл соншалықты жылдам қайта оралғанын түсінбеймін" деген кең таралған түсінікті ең логикалық биологиялық түсініктеме береді.

Практикалық мәні мынада емес, ағылқыштардың құнды еместігінде – азайтылған әсер ету уақыты әлі де маңызды, және жалпы жиналған ΔFosB-ның кез келген азаюы – нақты, физикалық жақсарту. Мәні мынада, ағылқыш пландалуға тиіс емес және ол нөлге қайту ретінде сенімді болуға тиіс емес. Шеңбер ақуызға қарағанда анағұрлым көп нәрсені есте сақтайды, және ағылқыштан кейін қолданысты қалпына келтіру – жаңа бастау емес, әңгімені ортадан жалғастыруға биологилық тұрғыдан жақын.

11. Жасушалық қалыптасу және нейроинфламация.

[ЖАҢА АШЫЛЫП ЖАТҚАН] (жануарлар моделі; бұл, 1-4-бөлімдерге қарағанда, даму үстіндегі және толық зерттелмеген аймақ).

ΔFosB-ның рөлі есірткіге тәуелділік жүйесінен тыс, жасушаның қартаюына және стресс биологиясына дейін созылады. AP-1 транскрипция факторының күрделі бөлігі ретінде (негізінен JunD-мен байланысып), ол жасушаның қартаюына байланысты жолдарға қатысады — бұл жасушаның бөлінуден тоқтаған және ерекше, көбінесе қабыну сипатты функционалды профильге ие болған күй.

- Митозға түскен нейрондарда, яғни бөлінуге қатыспайтын клеткаларда, ұзаққа созылған стресс немесе эксайтотоксилық әсерлер клеткаларды "стресске байланысты ерте қартаю" (SIPS) деп аталатын жағдайға түсіре алады. Сақталған ΔFosB белсенділігі, сондай-ақ оған ұқсас фактор (EGR3) ДНҚ зақымдануына реакция беруші гендердің (GADD45B/G) және p21 (CDKN1A) жоғары деңгейде өрлеуіне байланысты. Бұл жағдайда, бұл процестер синаптикалық пластиктілікті нашарлатады және гипокамп нейрогенезінің азаюына әкелуі мүмкін.
- Нейрондық емес жасуықтарда – астироглия және микроглияда – ұзақ мерзімді AP-1 белсенділігі, қарттық секрециялық феноменмен (SASP) байланысты: қартты жасуық жасуықтары, қабыну сигнальды молекулаларын бөліп шығарады, бұл

төмен дәрежелі нейроқабынуды жақын жасунықтарға таратуы мүмкін. Сонымен қатар, даралас стресс гормондарының (CRF, глюкокортикоидтар) жоғарылауы осы циклді одан әрі күшейтуі мүмкін.

- Бұл қарым-қатынас біркелкі зиянды емес – контекст және мидың аймағы маңызды. Гипоталамуста, ΔFosB экспрессиясы қартаю жануар модельдерінде қорғаушы метаболикалық әсерлермен байланысты (жақсырақ глюкоза толерантылығы, қартаюға байланысты салмақ артудың азаюы). Кейбір құрылымдық және Альцгеймер модельдерінің зерттеулерінде, гипокамптағы ΔFosB жиналуы эксцитотоксилық клеткалардың жоғалуын шектеуге көмектеседі, ал кейбір жад функцияларын нашарлатады – бұл қарапайым негативті әсер емес, нақты бір компромисс.

Бұл бөлім толықтық үшін және бұл молекуланың зерттеу саласындағы белсенді аймақ екеніне байланысты қосылды – бұл жоғарыдағы қалпына келтіру уақыты бөлімдерінде ештеңе өзгертетін емес. Бұл 1 және 4-бөлімдердегі тәуелділік механизмдеріне қарағанда, жаңа және аз зерттелген материал.

12. Негізгі көмек – дәлелді әдебиетпен расталған.

- Тұрақты ұтырсыну – ең маңызды фактор, және бұл, жиналған зат мөлшерінің жоғарылауын тоқтатуға көмектесетін жалғыз нәрсе.

[ТҮЗІЛГЕН] Қолма-қол жүргізілетін жаттығулар ядролық аккумбенсте ΔFosB-ның өсуіне де әкеледі – бұл есірткі заттарынан ерекше жол арқылы жүзеге асады, ал жануарларда бұл жол төзімділікпен және есірткіге деген ынтаның азаюымен байланысты, ал бейбітсіз жол – бұл бейбітсіз жол. Ұқсас ақуыз, басқаша ынталандырылғанда, әдетке қарсы әрекет ете алады, оған көмектеспейді.

- Ұйқы — протеасомалық тазарту көбінесе жеткілікті ұйқыға байланысты; ұзақ уақыт бойы ұйқының жетіспеуі нормализацияға кедергі болып, ықтимал (дәлелсіз) фактор болып табылады.
- Стресс төмендету – дара кездейсоқ стресс, HPA осьі арқылы өздігінен ΔFosB деңгейінің өсуіне әкеледі, бұл заттардың әсерінен болатын өсуге қосымша болады.
- Уақыт – бұл көңіл көтерусіз процесс. 3- және 4-бөлімдердегі құрылымдық тұрақтылық кезеңі апталар мен айларға созылады, күндерге емес. Екі апталық уақытты тек бастама деп санау, биологиялық себептерге байланысты кейінірек пайда болатын тілектердің қайта оралуына алып келетін жағдайды тудырады – және 10-бөлімге сәйкес, осы уақытта есірткіні қолдану, басталуға дайын емес, керісінше, "үйренген" жүйелерді қайта іске қосады.

Жабық түйін.

ΔFosB, механизмдық тұрғыдан, неліктен бір әдет адамның өмірінің соңына дейін оны тартып тұратынын және неліктен, қаншалықты шынайы болса да, үзіліс – бұл өткенге қайту емес екенін түсіндіреді. Бұл барлық көріністі қамтымайды, қазіргі уақытта адамның тірі денесінде дәлдікпен тестілеу мүмкін емес, және бүгінгі күні нарықтағы ешқандай тест сіздің жеке "аман қалу" күніңізді көрсетуге қабілетті емес. Бұл биологияның қалған бөлігімен бірге, үлкен көріністің бір адал, дамушы құрамдасы ретінде пайдаланыңыз, тек. сотүніс ретінде.

Осы серияда қосымша оқу материалдары: "Алкогольден қалай айығыңыз", "Кокаиннен қалай айығыңыз", "Крэк кокаинден қалай айығыңыз" және "Толық протокол жинағы (III

том - мінез-құлыққа байланысты тәуелділіктер және фармакологиялық кеп түсулер, және I том - критикалық жағдайға кірігу және биологиялық негіздер)".